

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИЁМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

ДИКАРЕВА Е.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 60-66.

THE INFLUENCE OF ANTISECRETORY THERAPY ADHERENCE ON THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF GASTROPATHY INDUCED BY THE ADMINISTRATION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

DIKAREVA E.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(4):60-66.

Резюме.

Цель исследования – оценить степень приверженности терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) среди пациентов с ревматоидным артритом, которые продолжительное время использовали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование, направленное на оценку влияния приверженности антисекреторной терапии на риск развития гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии), было включено 56 пациентов (9 мужчин и 47 женщин) с ревматоидным артритом, которые длительное время принимали НПВС и ИПП. Оценка приверженности терапии ИПП осуществлялась с использованием универсального опросника Medication Adherence Questionnaire. Исходя из полученных данных, все опрошенные были поделены на три группы: с низкой (I группа), средней (II группа) и с высокой (III группа) приверженностью профилактическому лечению ИПП.

Результаты. Более половины участников исследования (55,4%) имели низкую или среднюю приверженность данной терапии. Низкая приверженность терапии ИПП была диагностирована в 21,4% случаев.

В I группе статистически значимо чаще, чем в III группе встречалась НПВС-гастропатия ($\chi^2=8,39$; $p=0,004$). Отношение шансов (ОШ) развития НПВС-гастропатии в I группе в сравнении с III группой было равно 24,0 (95% ДИ: 2,41–238,94). Также в I группе статистически чаще была выявлена НПВС-гастропатия по сравнению со II группой ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$). ОШ возникновения НПВС-гастропатии в I группе по сравнению со II группой равнялось 8,50 (95% ДИ: 1,33–54,13).

Заключение. При низкой приверженности терапии ИПП эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, индуцированные приемом НПВС, встречались в 24 раза чаще, чем при высокой приверженности, и в 8,5 раза чаще, чем при средней приверженности данной лекарственной терапии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, приверженность, антисекреторные лекарственные средства, ингибиторы протонной помпы.

Abstract.

Objectives. To assess the degree of adherence to therapy with proton-pump inhibitors (PPIs) among patients with rheumatoid arthritis who have been taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a long time.

Material and methods. In a one-time comparative study aimed at assessing the influence of adherence to antisecretory therapy on the risk of gastropathy development induced by taking NSAIDs (NSAIDs-gastropathy), 56 patients (9 men and 47 women) were involved who were ill with rheumatoid arthritis and received NSAIDs and PPIs for a long time. The evaluation of adherence to PPIs therapy was carried out using the universal Medication Adherence Questionnaire. On the

basis of the data obtained, all respondents were divided into three groups: with low (group I), medium (group II) and high (group III) adherence to preventive PPIs treatment.

Results. More than half of those who participated in the study (55.4%) had low or medium adherence to this therapy. Low adherence to PPIs therapy was diagnosed in 21.4% of cases.

In group I, NSAIDs-gastropathy was found statistically significantly more common than in group III ($\chi^2=8.39$; $p=0.004$). The odds ratio (OR) for the development of NSAIDs-gastropathy in group I compared with group III was 24.0 (95% CI: 2.41–238.94). Also in group I, NSAIDs-gastropathy was revealed statistically more often in comparison with group II ($\chi^2=4.10$; $p=0.043$). OR of occurrence of NSAIDs-gastropathy in group I compared to group II amounted to 8.50 (95% CI: 1.33–54.13).

Conclusions. In case of low adherence to PPIs therapy, erosive-ulcerative mucosal damage to the gastroduodenal zone, induced by NSAIDs, was observed 24.0 times more frequently compared with high adherence and 8.5 times more often in comparison with average adherence to this drug therapy.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adherence, antisecretory drugs, proton-pump inhibitors.

Ревматические заболевания занимают одно из основных мест в структуре заболеваний населения. Среди пациентов ревматологического профиля одними из наиболее часто используемых лекарственных средств являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Их широкое применение ассоциировано с тем, что они обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектами [1].

Однако использование НПВС может сопровождаться развитием НПВС-гастропатии (гастропатия, индуцированная применением НПВС). Под НПВС-гастропатией понимают развитие эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки gastroduodenальной зоны и возникновение опасных для жизни осложнений, к которым относятся желудочно-кишечные кровотечения, перфорации и пенетрации [2].

При наличии гастроинтестинальных факторов риска частота НПВС-гастропатии возрастает [3]. Для профилактики развития данного негативного эффекта необходимо использовать гастропротективную терапию. Чаще всего для этого применяют ингибиторы протонной помпы (ИПП).

В многочисленных исследованиях было выявлено, что среди обследованных, принимающих НПВС и имеющих высокий желудочно-кишечный риск развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки gastroduodenальной зоны, гастропротективные лекарственные средства получали не все пациенты. Однако даже среди тех участников исследования, которые принимали лекарственные средства для снижения уровня кислотности в желудке, широко распространена низкая приверженность данной терапии [4].

Под приверженностью терапии понимают использование лекарственных средств в соответствии с назначенной дозой и частотой приема,

соблюдение предписанной диеты, коррекцию образа жизни согласно полученным предписаниям. На первоначальном этапе пациент должен дать согласие соблюдать данные медицинские назначения [5].

Низкая приверженность терапии является международной проблемой и связана с развитием неэффективности назначенной терапии и большого количества осложнений. Низкая приверженность вносит огромный вклад в прогрессирование хронических заболеваний, приводит к увеличению срока временной нетрудоспособности вплоть до инвалидности [6].

Для стандартизации оценки приверженности медикаментозной терапии были созданы специальные опросники. Существуют специализированные опросники, с помощью которых оценивают приверженность терапии только при какой-то определенной патологии, а также имеются универсальные опросники, которые применяются при различной патологии. Чаще всего оценка приверженности медикаментозной терапии используется в кардиологической практике (при оценке приверженности терапии антигипертензивными лекарственными средствами, приверженности терапии после инфаркта миокарда и др.) [7].

Наиболее распространенным универсальным валидизированным опросником по оценке приверженности медикаментозной терапии является опросник Мориски-Грина Medication Adherence Questionnaire (MAQ). Данный опросник состоит из четырех вопросов, которые касаются приема лекарственных средств:

– забывали ли вы когда-нибудь принимать лекарственные средства?

– бывали ли вы невнимательны к приему лекарственных средств?

– прекращали ли вы принимать лекарственные средства при улучшении самочувствия?

– прекращали ли вы использование лекарственных средств, если у вас было ухудшение самочувствия во время приема лекарственных средств?

Опросник МАQ рассчитан на то, что обследуемые стремятся ответить «да» на поставленный вопрос. Однако в данном опроснике вопросы составлены таким образом, что ответ «да» означает отсутствие приверженности назначенной терапии. Опросник Мориски-Грина весьма прост для его интерпретации [8].

Ревматоидный артрит является одним из основных ревматологических заболеваний, при котором пациенты для снижения болевого синдрома принимают НПВС. Для снижения частоты развития НПВС-гастропатии при наличии гастроинтестинальных факторов риска пациенты используют гастропротективную лекарственную терапию [9].

Однако ранее не оценивалось влияние приверженности антисекреторной терапии у пациентов с ревматоидным артритом на риск развития НПВС-гастропатии.

Цель исследования – оценить степень приверженности терапии ИПП среди пациентов с ревматоидным артритом, которые продолжительное время использовали НПВС.

Материал и методы

В одномоментное сравнительное исследование, направленное на оценку влияния приверженности антисекреторной терапии на риск развития НПВС-гастропатии, были включены пациенты с ревматоидным артритом, которые длительное время принимали НПВС. Было опрошено 56 пациентов (9 мужчин и 47 женщин), которые для профилактики развития НПВС-гастропатии принимали ИПП. Возраст участников исследования был от 32 до 76 лет. Медиана возраста участников исследования ($M \pm \sigma$) составила $56,6 \pm 9,8$ года. Минимальная длительность ревматоидного артрита равнялась 2,5 года, максимальная – 36 лет. Медиана длительности ревматоидного артрита была $12,5 \pm 7,6$ года.

Минимальная продолжительность приёма НПВС была 2,5 года, максимальная составила 25,0 лет. Медиана длительности использования НПВС составила $11,4 \pm 5,9$ года. Участники исследования использовали НПВС в стандартных

дозах. Чаще всего обследованные принимали нимесулид (64,2%). Частота использования мелоксикама равнялась 28,6%. Менее часто пациенты употребляли диклофенак (5,4%) и ацеклофенак (1,8%).

Для профилактики развития эрозивно-язвенных гастродуоденальных повреждений слизистой оболочки, индуцированных приемом НПВС, все пациенты, включенные в исследование, использовали ИПП. Минимальная продолжительность приема ИПП равнялась одному месяцу, а максимальная длительность использования ИПП была 13 лет. Медиана использования антисекреторной терапии равнялась $3,8 \pm 3,4$ года.

В данном исследовании для изучения влияния уровня приверженности терапии ИПП применялся универсальный валидизированный опросник МАQ. При ответе «нет» начисляется 1 балл, а при ответе «да» баллы не зачисляются. Если респондент ответил на все вопросы «нет», то это расценивали как высокую приверженность терапии. В том случае, если на два-три вопроса в анкете пациент давал ответ «нет», то это определяли как среднюю приверженность. Если на один из представленных вопросов обследуемый отвечал «нет» либо ответ «нет» вообще отсутствовал, то участнику исследования диагностировали низкую приверженность терапии.

Исходя из полученных данных, все опрошенные были поделены на три группы: с низкой (I группа), средней (II группа) и с высокой (III группа) приверженностью антисекреторной терапии. Стоит отметить, что оценку приверженности профилактической терапии ИПП осуществляли до проведения видеоэзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), которая выполнялась с использованием стандартной методики. Микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) определяли, используя одновременно серологический и морфологический методы.

В ходе исследования было выполнено сравнение частоты возникновения НПВС-гастропатии в зависимости от уровня приверженности терапии ИПП между группами с низкой (I группа), средней (II группа) и с высокой (III группа) приверженностью.

Статистический анализ данных проводился при помощи программного пакета STATISTICA 10.0, разработанного компанией StatSoft. Оценку соответствия нормальному распределению выполняли с использованием теста Колмогорова-Смирнова и W-теста Шапиро-Уилка. Сопо-

ставление возраста, продолжительности ревматоидного артрита, длительности использования НПВС было выполнено с использованием метода непараметрической статистики ANOVA Краскелла-Уоллиса. Сравнение частоты развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, инфицированности микроорганизмом *H. pylori* проводили по критерию χ^2 Пирсона-Фишера. Для выявления риска развития НПВС-гастропатии использовали отношение шансов (ОШ). Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 56 пациентов, которые использовали профилактическую антисекреторную терапию ИПП, более половины участников исследования (55,4%) имели низкую или среднюю приверженность данной терапии. В 21,4% случаев была определена низкая приверженность терапии ИПП.

Между группами пациентов не было определено различий по частоте применения лекарственных средств из группы НПВС и их длительности приема ($p > 0,05$). Также группы с низкой, средней и с высокой приверженностью антисекреторной терапии не различались по возрасту, длительности ревматоидного артрита, продолжительности использования НПВС и ИПП, частоте определения микроорганизма *H. pylori*.

НПВС-гастропатия была диагностирована у 9 человек (16,1%) из 56 участников исследования. Эрозии желудка имели место в 8 случаях, а язва желудка была диагностирована только у одного обследованного. У 47 пациентов (83,9%) эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки отсутствовали. В I группе среди пациентов с низкой приверженностью НПВС-гастропатия была выявлена у 6 (50,0%) из 12 участников исследования. Во II группе среди обследованных со средней приверженностью НПВС-гастропатия была определена у 2 (11,8%) из 19 человек. В одном случае имела место язва желудка, а во втором случае была определена эрозия слизистой оболочки желудка. У пациентов III группы с высокой приверженностью НПВС-гастропатия была диагностирована только у 1 (4,0%) из 25 участников исследования.

В I группе с низкой приверженностью статистически значимо чаще, чем в III группе с высокой приверженностью, встречалась НПВС-гастропатия ($\chi^2=8,39$; $p=0,004$). ОШ развития эро-

зивно-язвенных повреждений, ассоциированных с использованием НПВС, в I группе в сравнении с III группой было равно 24,0 (95% ДИ: 2,41-238,94). Также в I группе статистически чаще была выявлена НПВС-гастропатия по сравнению со II группой, где у пациентов была определена средняя приверженность ($\chi^2=4,10$; $p=0,043$). ОШ возникновения НПВС-гастропатии в I группе по сравнению со II группой равнялось 8,50 (95% ДИ: 1,33-54,13).

Группа III с высокой приверженностью и группа II со средней приверженностью статистически не различались между собой по частоте возникновения эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, индуцированных использованием НПВС ($\chi^2=0,06$; $p=0,805$). ОШ развития НПВС-гастропатии во II группе со средней приверженностью по сравнению с III группой с высокой приверженностью равнялось 2,82 (95% ДИ: 0,24-33,70).

Следовательно, низкая приверженность терапии ИПП ассоциировалась с двадцатичетырехкратным увеличением риска развития НПВС-гастропатии по сравнению с высокой приверженностью терапии ИПП. У пациентов с низкой приверженностью профилактической антисекреторной терапии риск возникновения НПВС-гастропатии возрастал в 8,5 раза по сравнению с обследованными, которые имели среднюю приверженность данной терапии.

Все случаи НПВС-гастропатии, которые были диагностированы в ходе данного исследования, не угрожали жизни пациентов, однако могли в дальнейшем привести к развитию тяжелых эрозивно-язвенных кровотечений, перфораций или пенетраций.

Повышение приверженности медикаментозной терапии является основополагающим направлением современной медицины. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, направленные на изучение приверженности терапии. Однако низкая приверженность продолжает оставаться одной из главных проблем. Наибольшую значимость низкая приверженность приобретает у пациентов с коморбидной патологией.

Приверженность терапии является основополагающим показателем для повышения качества жизни и нормализации здоровья пациентов. Особое место приверженность терапии занимает среди пожилых людей. Это связано с тем, что данная категория граждан имеет одновременно

несколько заболеваний. Низкая приверженность терапии сопровождается плохим контролем над заболеваниями, возникновением осложнений и развитием неблагоприятных исходов. В связи с этим приходится увеличивать объем лекарственной терапии либо проводить экстренную госпитализацию пациентов в стационар [10].

В многочисленных исследованиях говорится о том, что адекватная профилактическая терапия НПВС-гастропатии сопровождается значительным снижением частоты развития гастроинтестинальных осложнений [11, 12]. Однако одним из главных факторов, содействующих профилактике развития желудочно-кишечных кровотечений и перфораций, индуцированных использованием НПВС, остается четкое следование рекомендациям по одновременному применению НПВС с антисекреторными лекарственными средствами, к которым относятся ингибиторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ИПП [13].

Главной группой лекарственных средств, которая используется для профилактики развития НПВС-гастропатии и тяжелых желудочно-кишечных осложнений, являются ИПП. В то же время, если у пациентов отсутствует приверженность использованию данной профилактической терапии, то это сопровождается увеличением частоты развития НПВС-индуцированных язв в четыре раза. При снижении приверженности антисекреторной терапии на каждые 10% вероятность развития эрозивно-язвенных повреждений возрастает на 16% [14].

В многочисленных исследованиях акцентируется внимание на том, что приверженность терапии занимает основополагающее место при лечении пациентов с хроническими заболеваниями [14-16]. Установлено, что через полгода отмечается значимое снижение уровня приверженности лекарственной терапии до 48-73% [17, 18]. Изучение исследований за 50 лет показало, что 25-40% респондентов имели низкую приверженность терапии [15].

Главной причиной развития НПВС-гастропатии является низкая приверженность терапии ИПП. Выявлено, что пациенты с риском возникновения НПВС-гастропатии не принимали в необходимом объеме антисекреторные лекарственные средства [11].

Ретроспективное швейцарское исследование, в котором оценивалась приверженность профилактической антисекреторной терапии среди обследованных с ревматоидным артритом, остео-

артритом и анкилозирующим спондилоартритом показало, что приверженность приему ИПП у данных пациентов равнялась 73%-81% [19].

Частота профилактического приема ИПП, мизопростол и ингибиторы H_2 -гистаминовых рецепторов среди участников исследования, принимающих НПВС, оценивалась в ретроспективном исследовании, которое проводилось в США. J. Goldstein и соавторы в данной работе изучили частоту возникновения гастродуоденальных язв и/или желудочно-кишечных кровотечений. В данном исследовании было выявлено, что среди 144 203 обследованных, которые впервые стали принимать НПВС, только 1,8% пациентов использовали профилактическую антисекреторную терапию. Было установлено, что частота использования антисекреторной терапии возрастала при наличии факторов риска развития НПВС-гастропатии. В данной работе было выявлено, что приверженность сопутствующей антисекреторной терапии 80% и более была выявлена у 68% пациентов. Риск развития язв и гастродуоденальных осложнений возрастал среди тех участников исследования, которые принимали неселективные НПВС и имели приверженность профилактическому антисекреторному лечению менее 80% (относительный риск = 2,4; 95% ДИ: 1,0-5,6) [12].

Е.М. van Soest и соавторы в своем исследовании констатировали, что относительный риск развития гастродуоденальных осложнений был выше среди тех пациентов, которые имели приверженность антисекреторной терапии 20-80% и менее 20% в сравнении с теми обследованными, у которых была диагностирована приверженность профилактическому лечению более 80% 2,5 (95% ДИ: 1,0-6,7) и 4,0 (95% ДИ: 1,2-13,0) соответственно [20].

Р.А. Deyo и соавторы установили, что приверженность терапии среди обследованных с патологией суставов равнялась 64% и была ассоциирована с видом лекарственных средств [21].

Низкая приверженность профилактической антисекреторной терапии среди участников исследования, использующих НПВС, зависит от количества применяемых одновременно лекарственных средств и стоимости назначенной терапии. Отсутствие диспепсических проявлений ассоциировано с прекращением профилактической антисекреторной терапии [22].

Следовательно, проблема приверженности назначенной терапии является актуальной и имеет как региональное, так и мировое значение. Много-

численные европейские, американские и российские исследования оценивали приверженность профилактической антисекреторной терапии на риск развития НПВС-гастропатии и ее осложнений среди пациентов, которые только начали терапию НПВС. Следует заметить, что отсутствуют данные о влиянии приверженности профилактической антисекреторной терапии на частоту развития гастродуоденальных язв и их осложнений среди пациентов, которые постоянно в течение длительного времени принимают НПВС.

Заключение

Более половины участников исследования (55,4%) имели низкую или среднюю приверженность профилактической антисекреторной терапии ИПП среди пациентов с ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВС. Низкая приверженность терапии ИПП была диагностирована в 21,4% случаев. При низкой приверженности терапии ИПП эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, индуцированные приемом НПВС, встречались в 24,0 раза чаще, чем при высокой приверженности, и в 8,5 раз чаще, чем при средней приверженности данной лекарственной терапии.

Литература

1. Клинические, эндоскопические и морфологические эффекты эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, длительно использующих нестероидные противовоспалительные средства / Е. А. Дикарева [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 52–59.
2. Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 2. – С. 37–41.
3. Дикарева, Е. А. Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов / Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 39–45.
4. Дикарева, Е. А. Влияние приверженности лечению ингибиторами протонной помпы на частоту возникновения гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.
5. Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Пиманов, С. И. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приёме нестероидных противовоспалительных средств / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // Терапевт. архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 58–61.
6. Пиманов, С. И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний: проверенные истины и новые рекомендации / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Руселик // Мед. совет. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
7. Пиманов, С. И. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко // Лечеб. дело. – 2014. – № 5. – С. 47–52.
8. Пиманов, С. И. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // Мед. совет. – 2018. – № 3. – С. 26–31.
9. Hughes, C. M. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? / C. M. Hughes // Drugs Aging. – 2004. – Vol. 21, N 12. – P. 793–811.
10. Adherence to proton pump inhibitors or H2-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. C. Sturkenboom [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003 Dec. – Vol. 18, N 11/12. – P. 1137–1147.
11. Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complication / J. L. Goldstein [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006 Nov. – Vol. 4, N 11. – P. 1337–1345.
12. Melcarne, L. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease / L. Melcarne, P. Garcia-Iglesias, X. Calvet // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2016 Jun. – Vol. 10, N 6. – P. 723–733.
13. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage / E. M. van Soest [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006 Jul. – Vol. 26, N 2. – P. 265–275.
14. DiMatteo, M. R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research / M. R. DiMatteo // Med. Care. – 2004 Mar. – Vol. 42, N 3. – P. 200–209.
15. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Jackevicius, C. A. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes / C. A. Jackevicius, M. Mandami, J. V. Tu // JAMA. – 2002 Jul. – Vol. 288, N 4. – P. 462–467.
16. Haynes, R. B. Helping patients follow prescribed treatment: clinical application / R. B. Haynes, H. P. McDonald, A. X. Garg // JAMA. – 2002 Dec. – Vol. 288, N 22. – P. 2880–2883.
17. Henriksson, K. Patient-reported adherence to coprescribed proton pump inhibitor gastroprotection in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs / K. Henriksson, J. From, G. Stratelis // Patient Prefer. Adherence. – 2014 Nov. – Vol. 18, N 8. – P. 1611–1617.
18. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage / E. M. van Soest [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006 Jul. – Vol. 26, N 2. – P. 265–275.
19. Deyo, R. A. Noncompliance with arthritis drugs: magnitude, correlates, and clinical implications / R. A. Deyo, T. S. Inui, B. Sullivan // J. Rheumatol. – 1981 Nov-Dec. – Vol. 8, N 6. – P. 931–936.
20. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients / A. Lanis [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012 May. – Vol. 107, N 5. – P. 707–714.

Поступила 20.05.2019 г.

Принята в печать 25.07.2019 г.

References

1. Dikareva EA, Matveenkov ME, Pimanov SI, Makarenko EV. Clinical, endoscopic and morphological effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):52-9. (In Russ.)
2. Dikareva EA, Voropaeva AV, Makarenko EV, Pimanov SI. The importance of *Helicobacter pylori* genes in the development of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2015;(2):37-41. (In Russ.)
3. Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Risk assessment of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs on the basis of international conciliation documents. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):39-45. (In Russ.)
4. Dikareva EA. Influence of adherence to proton pump inhibitor treatment on the frequency of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):41-7. (In Russ.)
5. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Compliance with proton pump inhibitor therapy with constant use of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Terapevt Arkhiv*. 2015;87(4):58-61. (In Russ.)
6. Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Pharmacotherapy for acid-dependent diseases: proven truths and new recommendations. *Med Sovet*. 2012;(3):22-8. (In Russ.)
7. Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. Adherence to pharmacotherapy is a prerequisite for effective treatment. *Lecheb Delo*. 2014;(5):47-52. (In Russ.)
8. Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Anti-secretory therapy: convincing benefits and potential risks. *Med Sovet*. 2018;(3):26-31. (In Russ.)
9. Hughes CM. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drugs Aging*. 2004;21(12):793-811. doi: 10.2165/00002512-200421120-00004
10. Sturkenboom MC, Burke TA, Tangelder MJ, Dieleman JP, Walton S, Goldstein JL. Adherence to proton pump inhibitors or H₂-receptor antagonists during the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Dec;18(11-12):1137-47.
11. Goldstein JL, Howard KB, Walton SM, McLaughlin TP, Kruzikas DT. Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Nov;4(11):1337-45.
12. Melcarne L, Garcia-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;10(6):723-33. doi: 10.1586/17474124.2016.1142872.
13. van Soest EM, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Verhamme KM, Siersema PD, Kuipers EJ. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul;26(2):265-75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03358.x
14. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004 Mar;42(3):200-9.
15. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Jackevicius CA, Mandami M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002 Jul;288(4):462-7. doi: 10.1001/jama.288.4.462
16. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical application. *JAMA*. 2002 Dec;288(22):2880-3. doi: 10.1001/jama.288.22.2880
17. Henriksson K, From J, Stratelis G. Patient-reported adherence to coprescribed proton pump inhibitor gastroprotection in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Nov;8:1611-7. doi: 10.2147/PPA.S70651
18. van Soest EM, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Verhamme KM, Siersema PD, Kuipers EJ. Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul;26(2):265-75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03358.x
19. Deyo RA, Inui TS, Sullivan B. Noncompliance with arthritis drugs: magnitude, correlates, and clinical implications. *J Rheumatol*. 1981 Nov-Dec;8(6):931-6.
20. Lanas A, Polo-Tomás M, Roncales P, Gonzalez MA, Zapardiel J. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients. *Am J Gastroenterol*. 2012 May;107(5):707-14. doi: 10.1038/ajg.2012.13

Submitted 20.05.2019

Accepted 25.07.2019

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dikareva E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Elena A. Dikareva.